

# Dijagnostički pristup i liječenje kontaktnog alergijskog dermatitisa

---

Perković, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:050344>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Perković**

**Dijagnostički pristup i liječenje  
kontaktnog alergijskog dermatitisa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za dermatovenerologiju, Klinike za dermatologiju,  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević  
Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

**APT** atopijski patch test

**AZA** azatioprin

**CYS** ciklosporin

**ET** epikutani test

**FTU** engl. *fingertip unit*

**ICDRG** engl. *International Contact Dermatitis Research Group*

**IgE** imunoglobulin E

**IL** interleukin

**KAD** kontaktni alergijski dermatitis

**KD** kontaktni dermatitis

**LTT** engl. *Lymphocyte Transformation Test*

**MCI** metilkloroizotiazolinon

**MI** metilizotiazolinon

**MMF** mikofenolat mofetil

**MTX** metotreksat

**PKAD** profesionalni kontaktni alergijski dermatitis

**PPD** para-fenilendiamin

**PVP** polivinilpirolidon

**ROAT** engl. *Repeat Open Application Test*

**TNF** engl. *tumor necrosis factor*

**UV** ultra ljubičasto (engl. *ultraviolet* )

# SADRŽAJ

## SAŽETAK SUMMARY

1	UVOD .....	1
2	EPIDEMIOLOGIJA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA .....	1
3	ETIOPATOGENEZA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA.....	2
4	KLINIČKA SLIKA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA .....	3
5	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA .....	5
6	DIJAGNOSTIKA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA .....	6
6.1	EPIKUTANI TEST .....	6
6.1.1	Indikacije .....	6
6.1.2	Materijali i tehnika .....	6
6.1.3	Očitavanje i interpretacija rezultata.....	8
6.1.4	Nuspojave epikutanog testiranja.....	10
6.2	FOTOPATCH TEST .....	12
6.3	POLUOTVORENI EPIKUTANI TEST .....	12
6.4	OTVORENI EPIKUTANI TEST.....	13
6.5	ATOPIJSKI PATCH TEST.....	14
6.6	OSTALI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI .....	15
7	LIJEČENJE KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA .....	16
7.1	EDUKACIJA PACIJENTA .....	16
7.2	LOKALNA TERAPIJA .....	18
7.2.1	Hidratantne i zaštitne kreme .....	18
7.2.2	Lokalni kortikosteroidi .....	18
7.2.3	Lokalni inhibitori kalcineurina .....	20
7.2.4	Lokalni antibakterijski lijekovi.....	20
7.3	FOTOTERAPIJA .....	21
7.4	SUSTAVNA TERAPIJA .....	22
7.4.1	Sustavni kortikosteroidi.....	22
7.4.2	Oralni retinoidi .....	23
7.4.3	Sustavni imunomodulatori.....	23
7.4.4	Sustavni antihistaminici.....	25
7.4.5	Biološka terapija.....	25
7.5	PREVENCIJA .....	26
8	ZAKLJUČAK .....	28

9	ZAHVALE .....	29
10	LITERATURA.....	30
11	ŽIVOTOPIS .....	39

## SAŽETAK

Anja Perković

### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA

Kontaktni alergijski dermatitis (KAD) je upalna eritematozna bolest kože koja se manifestira kožnim promjenama na mjestu kontakta s vanjskim alergenom u prethodno senzibiliziranog pojedinca i posljedica je reakcije odgođene preosjetljivosti. Prevalencija KAD-a u europskoj općoj populaciji iznosi između 10 i 27%. Žene obolijevaju češće od muškaraca i rizik nastanka KAD-a je veći u nekim profesionalnim zanimanjima. U najčešće alergene ubrajaju se nikel i kobalt iz nakita, mirisi u kozmetici, kemikalije gume, kromatske soli u kožnoj odjeći i obući te boje za kosu. U patogenetski mehanizam nastanka KAD-a uključeni su složeni imunološki putevi i upalni medijatori na koje utječu genetski i okolišni čimbenici. U kliničkoj slici kožne promjene nalazimo najčešće na izloženim dijelovima tijela praćene osjećajem svrbeža. Za postavljanje dijagnoze važno je uzeti detaljnu anamnezu izloženosti, prepoznati i posumnjati na kontakti dermatitis temeljem kliničke slike i učiniti odgovarajuće dijagnostičke testove. Epikutano testiranje je zlatni standard dijagnostike KAD-a. Provodi se aplikacijom alergena osnovne i, po indikaciji, proširene serije alergena pod okluzijom tijekom 48 sati na očišćenu kožu leđa pacijenta. Reakcije se očitavaju najmanje dva puta, a optimalno je to učiniti drugog, trećeg ili četvrtog i sedmog dana od aplikacije. Reakcije se interpretiraju prema kriterijima Međunarodne grupe za istraživanje kontaktnog dermatitisa (ICDRG), a konačna interpretacija rezultata uzima u obzir i relevantnost alergena. Nakon što se identificiraju alergeni uzročnici, edukacija pacijenta je ključna za pravilno liječenje i zbrinjavanje. Potrebna je kvalitetna edukacija o prisutnosti alergena u pacijentovoj okolini i načinima kako ga izbjeći. Farmakološko liječenje lokaliziranog oblika KAD-a uključuje primjenu lokalnih pripravaka srednje i visoko potentnih kortikosteroida te lokalnih inhibitora kalcineurina. U slučajevima kada mjere izbjegavanja i lokalne terapije nisu uspješne, u obzir dolazi terapija ultraljubičastom svjetlošću ili sistemska imunosupresija. U teškom obliku KAD-a primjenjuje se sistemska imunosupresija kortikosteroidima, oralnim retinoidima, azatioprinom, metotreksatom, ciklosporinom ili mikofenolat mofetilom. Mjere prevencije su univerzalne i uključuju izbjegavanje daljnjeg kontakta s alergenom, zaštitu kožne barijere korištenjem hidratantnih krema i prikladne zaštitne opreme.

Ključne riječi: kontakti alergijski dermatitis, epikutani test, imunosupresivi, UV terapija

## SUMMARY

**Anja Perković**

### **DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF CONTACT ALLERGIC DERMATITIS**

Contact allergic dermatitis (CAD) is an inflammatory eczematous skin disease that manifests by skin lesions at the site of contact with an external allergen in a previously sensitized individual and it is the result of a delayed hypersensitivity reaction. The prevalence of CAD in the European general population is between 10 and 27%. Women are affected more often than men and the risk of developing CAD is higher in some occupations. The most common allergens appear to be nickel and cobalt from jewelry, fragrances in cosmetics, rubber chemicals, chromate in leather clothing and footwear and hair dye. The pathogenetic mechanism of CAD includes complex immune pathways and inflammatory mediators, influenced by both genetic and environmental factors. In the clinical presentation, skin lesions are often found on exposed parts of the body accompanied by pruritus. The diagnosis is made on by taking a detailed history of exposure, by suspecting and recognizing CAD based on clinical presentation and by performing appropriate diagnostic tests. Epicutaneous patch testing is the gold standard for diagnosing CAD. It is performed by applying allergens of the baseline and, if indicated, extended series of allergens under occlusion for 48 hours on the cleansed skin of the patient's back. Reactions are read at least twice, and it is optimal to do so on second, third or fourth and seventh day after application. Reactions are interpreted according to the criteria of the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), and the final interpretation of the results takes into account the relevance of the allergen. Once the causative allergens have been identified, patient education is crucial to proper treatment and management of the patient. Quality education on presence of allergens in patient's environment and different ways to avoid it is needed. Pharmacological treatment of localized form of CAD includes the usage of topical corticosteroids with mild and high potency and local calcineurin inhibitors. In cases where avoidance measures and local therapy are not successful, ultraviolet therapy and systemic immunosuppression may be considered. In severe form of CAD, systemic immunosuppression with corticosteroids, oral retinoids, azathioprine, methotrexate, cyclosporine, or mycophenolate mofetil is used. Measures of prevention are universal and include avoiding further contact with the allergen, protecting the skin barrier by using moisturizers and appropriate protective equipment.

Key words: contact allergic dermatitis, patch test, immunosuppression therapy, UV therapy



## **1 UVOD**

Kontaktni dermatitis (KD) učestala je bolest u dermatovenerološkoj ambulanti. Radi se o upalnoj promjeni kože uzrokovanoj direktnim kontaktom s tvarima iz okoliša i karakterizirana je nastankom eritematoznih kožnih promjena praćenih subjektivnim osjećajem svrbeža (1). Ovisno o načinu djelovanja vanjske tvari, razlikujemo dva podtipa KD-a, iritativni i alergijski (1).

Kontaktni alergijski dermatitis (KAD) reakcija je preosjetljivosti kasnog tipa na neki alergen koja se javlja u prethodno senzibiliziranih pojedinaca (2). U fotoalergijskom obliku KD-a, alergen je izložen djelovanju ultraljubičastog zračenja. Sistemski oblik KAD-a javlja se nakon sistemske administracije tvari, najčešće lijekova, na koje je pojedinac prethodno topički senzibiliziran (3). U kliničkoj praksi nije neobično da su iritativni i alergijski KD prisutni istovremeno, stoga je za postavljanje dijagnoze iznimno važno uzeti dobru i detaljnu anamnezu, učiniti dijagnostičke testove i što prije pristupiti odgovarajućem liječenju KAD-a (3).

## **2 EPIDEMIOLOGIJA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA**

Kontaktni dermatitis je razlog 4 do 7% posjeta specijalistu dermatovenerologije (4). Iako iritativni oblik obuhvaća 80% svih KD-a, a alergijski 20%, KAD obično ima lošiju prognozu ukoliko se alergen ne otkrije i ne ukloni iz okoline bolesnika (3,5). U Europi, na razini opće populacije, procjenjuje se da 10% do 27% populacije ima kontaktnu alergiju na neki specifični alergen, a među najčešćima su nikal, mirisi, kobalt i para-fenilendiamin (PPD) (4).

Postoji korelacija između prevalencije KAD-a te dobi i spola (5). Prevalencija KD-a u djece i adolescenata je do 16.5% (6). Poznata je i razlika u izloženosti različitim alergenima između djece i odraslih. U djece su najčešći alergeni guma u obući, nikal u metalnim igračkama, biljke i lijekovi, dok je kod odraslih KAD najčešće posljedica lokalno primijenjenih lijekova (5). Također, povećan je rizik za nastanak profesionalnog KAD-a među sanitarnim radnicima, zdravstvenim djelatnicima, radnicima u prehrambenoj industriji te frizerima (5). KD dvaput je učestaliji u žena (27.9%) nego u muškaraca (13.2%), a objašnjava se većom izloženosti žena niklu u nakitu, mirisima u kozmetičkim preparatima i bojama za kosu (5,6). Razlika u prevalenciji među rasama nije uočena (5).

### 3 ETIOPATOGENEZA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA

KAD, reakcija preosjetljivosti tipa IV prema Gellu i Coombsu, odgođena je reakcija uzrokovana direktnim kontaktom kože i alergena u prethodno senzibiliziranog pojedinca (7). Upalni odgovor odvija se u dvije faze, senzibilizacijska i elicitacijska faza. Senzibilizacijska faza počinje prvim kontaktom kože bolesnika s alergenom kada on ulazi kroz oštećeni epidermis kožne barijere i traje 10 do 14 dana (5). Dermalne dendritičke stanice migriraju prema regionalnim limfnim čvorovima i predočuju fagocitirane alergene T limfocitima. Dolazi do proliferacije alergen-specifičnih T limfocita i njihovog ulaska u cirkulaciju (7). U tom trenutku pojedinac je imunološki senzibiliziran (8). Ponovnom izloženosti istom ili križno reaktivnom alergenu pokreće se faza elicitacije, a uključuje aktivaciju alergen-specifičnih T limfocita i njihovu regrutaciju prema mjestu ekspozicije alergenu (5). Nakon 24 do 48 sati od ponovne izloženosti poznatom alergenu, u senzibiliziranog pojedinca nastaje klinički vidljiva bolest (8,9). Obično se kasnijim ponovnim izlaganjima težina upalne reakcije pojačava, a simptomi se javljaju brže (5).

Različite tvari mogu uzrokovati KAD u senzibiliziranih pojedinaca, a na popisu najčešćih alergena nalaze se metalne soli, kemikalije gume, boje za kosu i privremene tetovaže, konzervansi, smjese mirisa, dezinficijensi, sredstva za pranje i čišćenje, lijekovi, biljke (otrovni bršljan) i prehrambeni proizvodi (5,9). U Sjevernoj Americi među metalima koji dovode do nastanka KAD-a, najzastupljeniji je nikal (19%), prisutan u nakitu, zatim kobalt (8%) u raznim dentalnim legurama, bojama i obojenim komponentama porculana i stakla te kromatske soli (5%) koje se mogu nalaziti u kožnoj odjeći i obući (5,10). Gumene rukavice česti su uzrok nastanka profesionalnog KAD-a u zdravstvenih djelatnika. Kemijski spoj PPD nalazi se u bojama za kosu i kana tetovažama, a prevalencija dermatitisa uzrokovanih PPD-om iznosi od 4 do 6.2% (5). Kemijski konzervansi često se dodaju u kozmetičke pripravke i lokalne lijekove te su također česti uzrok KAD-a (5). Kontaktna alergija na biocide je još uvijek česta diljem Europe. Prevalencija kontaktne alergije na MI je 4.5%, a mješavine MCI/MI 4.1% (11). Zbog učestalih relevantnih pozitivnih reakcija, od siječnja 2017. godine zabranjena je uporaba MCI/MI u kozmetici koja se ne ispiru (12). Mirisi, poput Peru-balzama (12%) i mješavine mirisa (12%) koji se mogu naći u šamponima, maskarama, lakovima za nokte i odstranjivačima šminke, uzrok su KD na kozmetičke preparate koji se obično nađe na licu i vjeđama (5,10). Različiti lokalno primijenjeni lijekovi, poput lokalnih antibiotika, lokalnih anestetika, kortikosteroida i antimikotika, mogu uzrokovati KAD. Alergijska reakcija na neomicin viđa se

u oko 10% slučajeva zbog njegova čestog korištenja u terapiji hipostatskog dermatitisa i venskih ulkusa (5,10).

#### **4 KLINIČKA SLIKA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA**

KAD se klinički može prezentirati u akutnom i kroničnom obliku. Dok je akutna reakcija posljedica djelovanja kontaktnih alergena s jakim indeksom senzibilizacije, kronični KAD najčešće je posljedica stalnog utjecaja neprepoznatih alergena iz okoliša (9).

Akutni KAD najčešće se pojavljuje se na otkrivenim dijelovima tijela, primjerice koža lica i vrata, dorzalne strane šaka i stopala te podlaktice, a kožne promjene su često praćene subjektivnim osjećajem svrbeža (9). Razlikujemo nekoliko faza akutnog oblika: eritematozna faza (oštro ograničeni eritem i edem kože), vezikulozna faza (vezikule, rjeđe bule), madidirajuća faza (nastajanje erozija i vlaženje kože), krustozni stadij (nastanak krusta) i skvamozni stadij (popravak rožnatog sloja epidermisa) (9,13). Akutni KAD razvija se tijekom 24 do 48 sati od kontakta s alergenom i u početku su kožne lezije asimetrične i ograničene na regiju kontakta, a kasnije dolazi do širenja i razvijanja simetrične distribucije kožnih promjena (13). Iritativni KD za razliku od KAD-a ima nagli početak i obično je oštro ograničen na mjestu kontakta s iritansom, dok su kožne promjene kod KAD-a sklone diseminaciji (13).

Kronični oblik KAD-a nastaje kada kožne lezije perzistiraju radi stalnog utjecaja neprepoznatog alergena, a najčešće se javlja na koži šake i prstiju, licu, u predjelu areola dojke te u genitalnoj i perianalnoj regiji (9). Klinički se prezentira suhom kožom, pojačanim kožnim crtežom, nastankom fisura i ragada, lihenifikacijom i pruritusom (9,13). Kronični KAD se javlja i na sluznicama kao alergijski stomatitis (zubna pasta, proteze), ali i mnogo češće na usnicama kao kontaktni alergijski heilitis (zubna pasta, kozmetika za usne, krema za sunčanje, muzički instrumenti, prehrambeni proizvodi, lijekovi) (9,14). Kronični konjunktivitis kao oblik KAD-a najčešće nastaje zbog otopina za kontaktne leće, a balanitis i vulvitis kao reakcija na sredstva za intimnu njegu i lokalnih kontracepcijska sredstva (9).

Klasifikaciju kontaktne alergije, primarno na temelju kliničke prezentacije, predložila je Međunarodna grupa za istraživanje kontaktnog dermatitisa (engl. *International Contact Dermatitis Research Group* - ICDRG) (15). Prema ICDRG, KD se dijeli na: izravna izloženost/KD, imitacija ili pogoršanje postojećeg dermatitisa, konubijalni KD, promjene nalik

angioedemu, KD koji se prenosi zrakom, fotoinducirani KD, sistemski KD, proteinski KD, oralni KD (15,16).

**Konubijalni KD** je dermatitis povezan s kontaktom alergena preko partnera/partnerice, odnosno preko osobe bliskog kontakta, direktnim ili indirektnim putem. Atipične je kliničke prezentacije, a najčešći alergeni su mirisi, konzervansi u kozmetici, boje za kosu, biljni proizvodi te u genitalnoj regiji ljekovite i spermicide kreme, guma dijafragme i sperma (16).

U **fotoalergijskom obliku** alergen je izložen djelovanju ultraljubičastog zračenja (3). Karakterističan je nalaz kožnih promjena na suncu izloženim dijelovima tijela s poštedom zahvaćanja regije iza uha, ispod brade i ispod odjeće (17). Među najčešćim fotoalergenima spominju se krema za sunčanje, antimikrobni sapuni i lijekovi (17,18).

**Profesionalni KAD (PKAD)** je dermatitis usko povezan sa radnim mjestom pacijenta (17). Profesionalne kožne bolesti druge su po učestalosti profesionalnih bolesti (29%), odmah nakon bolesti lokomotornog sustava (57%), a PKAD čini 79% svih profesionalnih kožnih bolesti (4). Najčešće se viđa u zanimanjima poput frizera, zdravstvenih djelatnika, sanitarnih radnika te radnika u prehrambenoj industriji, a najčešće mjesto zahvaćeno kožnim promjenama u PKAD-u su ruke (17). Pandemija COVID-19 dovela je do nastanka povećane incidencije PKAD-a među zdravstvenim djelatnicima zbog pojačanog korištenja osobne zaštitne opreme, kao što su zaštitne maske (formaldehid, guma) i rukavice (kemikalije gume), te zbog češćeg korištenja dezinficijensa i sapuna (19,20). ODDI indeks (engl. *The Occupational Contact Dermatitis Disease Severity Index*), dizajniran u Australiji, mjeri težinu i funkcionalnu nesposobnost pacijenata čije su ruke zahvaćene PKAD-om (21).

Zbog iritacije i češanja uslijed osjećaja svrbeža mogu nastati brojne komplikacije, a najčešće su infekcije (impetigo, celulitis) (22). Ingestijom, inhalacijom ili intravenskim unosom alergena, najčešće lijekova, može nastati **sistemski KAD** u prethodno senzibiliziranog pojedinca (3,18). Također, KAD bitno utječe na kvalitetu života pojedinca mijenjajući estetski izgled kože, ali i u velikom broju slučajeva onemogućuje normalan rad (PKAD) (22).

## **5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA**

Diferencijalna dijagnoza KAD-a obuhvaća široki raspon upalnih dermatoza kao što su atopijski dermatitis, asteatotični dermatitis, dishidrotični dermatitis, eritrodermija, lichen planus, perioralni dermatitis, psorijaza, rozacea, hipostatički dermatitis, seboroični dermatitis i drugi, a u obzir mogu doći i gljivične infekcije te svrab u interdigitalnim prostorima (23,24).

Obzirom na lokalizaciju, diferencijalna dijagnoza KAD-a obuhvaća različite bolesti koje moramo imati na umu s obzirom na njihovu učestalost (23). Na primjer, KAD na licu može nalikovati perioralnom dermatitisu, rozacei ili nutritivnim deficijencijama; KAD u preponama se mora razlikovati od ektramamarne Pagetove bolesti, inverzne psorijaze i inverznog lichen planusa; kožne promjene u intertriginoznim područjima mogu biti posljedica Hailey-Hailey bolesti, eritrazme i infekcije kandidom (24). Podatak o mehaničkoj traumi i čestom pranju ruku navodi na sumnju iritativnog KD-a koji se manifestira sličnom kliničkom slikom kao KAD, a mogu se diferencirati epikutanom testiranjem (13,24).

## **6 DIJAGNOSTIKA KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA**

Dijagnoza KAD-a postavlja se na temelju dobre i detaljno uzete anamneze, kliničke slike i dijagnostičkih testova. Iako anamneza može sugerirati uzrok KAD-a, smatra se da iskusni kliničar može predvidjeti alergen u samo 10 do 20% slučajeva na temelju anamneze i kliničke slike (25). Anamneza mora sadržavati podatke o radnoj okolini, osobnoj zaštitnoj opremi, a ukoliko pacijent nije siguran o izloženosti nekom alergenu, sigurnosne liste materijala mogu se dobiti od proizvođača. Podatke o rekreacijskim aktivnostima, poput vrtlarstva, slikarstva ili fotografije te kontakta sa životinjama također treba uzeti u obzir (16,25). Sve suspektne alergene treba ispitati epikutanim testom, koji je zlatni standard dijagnostike KAD-a. U slučaju pozitivnog nalaza epikutnog testa i pozitivne korelacije s pacijentovom anamnezom dermatitisa, postavlja se dijagnoza KAD-a (26).

### **6.1 EPIKUTANI TEST**

Epikutani test (ET) (engl. *patch test*) je standardni postupak u dijagnostici KAD-a koji *in vivo* nastoji reproducirati elicitacijsku fazu reakcije (KAD) na kontaktni alergen u senzibiliziranog pojedinca (8). ET ima senzitivnost i specifičnost između 70 i 80% (4). Izvodi se apliciranjem alergena pod okluzijom na kožu u standardiziranim uvjetima (3,8). Osim okluzivnog ET, dostupni su još otvoreni i poluotvoreni ET te fotopatch test i atopijski patch test ukoliko postoji posebna indikacija (25).

#### **6.1.1 Indikacije**

Epikutano testiranje treba razmotriti u osoba sa suspektim KAD-om (uključujući dermatitis povezan s profesijom), kroničnim dermatitisom koji ne reagira na liječenje i s erupcijama na koži i sluznicama (8). Indikacija za ET je dermatitis koji traje duže od 3 mjeseca ili recidivira više od 2 puta godišnje ili akutni KD s anamnestičkim podatkom o izloženosti alergenu koji često izaziva KAD (npr. PPD u bojama za kosu) (8). ET se također može koristiti za istraživanje reakcija kasne preosjetljivosti na lijekove koje se prezentiraju npr. makulopapularnim osipom (27).

#### **6.1.2 Materijali i tehnika**

Tvari koje će se ispitivati moraju se pripremiti na način da prodiru kroz kožu bez uzrokovanja lokalne iritacije (27). Svaki alergen priprema se u određenoj koncentraciji i

odgovarajućem vehikulu (podlozi) (27). Vazelin (engl. *petrolatum*) je najčešće korišteni vehikul zbog niske cijene, praktičnosti, dobre okluzije, mogućnosti miješanja s većinom tvari i sposobnosti održavanja alergena stabilnima te posebice zbog njegove hipoalergenosti (8,27). Od ostalih vehikula koriste se voda, otapala (aceton, etanol, metiletilceton) i hidrofilni gel (27). Komore, materijal u koji se stavljaju ispitivane tvari, dizajnirane su na način da se izbjegne senzibilizacija na njih (27). Najčešći sustav aplikacije alergena su standardizirane engl. *Finn chambers* i *IQ* komore (27). Na komore se određenim redoslijedom stavljaju alergeni u odgovarajućem vehikulu (4,8). Finn komora sadrži 20 mg alergena u vazelinu ( $\sim 40 \text{ mg/cm}^2$ ) po komori, što je dovoljno da izazove senzibilizaciju i elicitaciju kontaktne alergije (8).

Poznato je više od 4350 kontaktnih alergena, ali samo nekoliko stotina je dostupno za komercijalno testiranje (7). Odabir alergena ovisi o anamnezi, kliničkoj slici i dostupnosti alergena (7). Regionalna distribucija dermatitisa često upućuje na predominantni alergen, posebice kada se kožne promjene nalaze na vjeđama, licu, vratu, rukama i anogenitalnom području (25).

Testiranje se započinje standardiziranom osnovnom serijom alergena koja pokriva oko 80% svih alergena (4). Postoje razne osnovne serije alergena (europska, američka, internacionalna, itd.), a iskusni kliničar najčešće kombinira i testira najvjerojatnije alergene kod određenog pojedinca (4). U Hrvatskoj se ET radi prilagođenom europskom osnovnom serijom alergena, preporučenom od Europskog udruženja za istraživanje kontaktnog dermatitisa (engl. *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group*, EECDRG) (8). Preporučuju se i dopunske serije alergena jer osnovne serije ne sadržavaju alergene poput akrilata, metala koji se koriste za izradu zubnih i ortopedskih proteza, alergena koji se koriste kod frizera i brojne druge (28). U dopunske serije uključuju se alergeni obzirom na zahvaćenu regiju tijela, profesionalne i rekreacijske aktivnosti. Brojni alergeni, uglavnom mirisi i kemikalije gume, testiraju se kao mješavine radi uštede prostora, no u slučaju pozitivnog nalaza mora slijediti naknadni ET u kojem su komponentne mješavine rastavljene kako bi pacijentu mogli pružiti više informacija o alergenu (8).

Testni alergeni moraju se pohraniti u rashlađivač u dobro zatvorene spremnike (8). Pacijentova kozmetika, toaletne potrepštine, lokalni lijekovi te profesionalni proizvodi testiraju se u neiritativnim dozama, a jaki iritansi ne testiraju se ET-om (4). Postoje i komercijalno već unaprijed pripremljeni testovi poput T.R.U.E i Epiquick testa (3,4).

Gornji dio leđa optimalna je regija za aplikaciju ET zbog ravne i velike površine pogodna za okluziju i testiranje potrebnog broja alergena, manje je izložen sunčevim zrakama, teže dostupno mjesto grebanju i regija rjeđe zahvaćena kožnim bolestima (8). Uspoređujući osjetljivost različitih regija kože, Hannuksela (29) je opisao najbolju reaktivnost na gornjem dijelu leđa zbog velikog broja T limfocita odgovornih za nastanak alergijske reakcije. Ukoliko su leđa zahvaćena dermatitisom, ožiljcima ili tetovažom, akne ili sl., ET se izvodi na vanjskoj strani nadlaktice i natkoljenice te abdomenu (4,7,8). Ova područja nisu standardna za ET te mogu biti povezana s lažno negativnim i lažno pozitivnim reakcijama (7).

Priprema ispitivanog područja uključuje odstranjenje dlaka i sebuma, a koža se očisti vodom i etanolom (7). Na kožu se postavljaju standardizirane komore i fiksiraju ljepljivom trakom, a položaj komora zabilježi se markerom radi sigurnijeg očitovanja rezultata nakon skidanja (16). Pacijentu je potrebno objasniti da će koža biti pokrivena tijekom testiranja te da ispitivano područje mora ostati suho, izbjegavajući tuširanje i teže tjelesne aktivnosti koje dovode do znojenja (4). Upozoriti ga da će pozitivna reakcija izazvati crvenilo kože, osjećaj svrbeža i stvaranje mjehura na mjestu aplikacije koje prolazi kroz nekoliko dana (30).

Preporučeno trajanje okluzije alergena na koži je 48 sati i rezultat je praktičnog dogovora zbog lakšeg testiranja većeg broja tvari istovremeno (8). Poznato je da okluzija nikla u trajanju dva dana ima višu frekvenciju pozitivnih reakcija nego jednog dana (31). Također je poznata činjenica da se u testiranju nikla kraće okluzijsko vrijeme može nadoknaditi povećanjem ispitivane doze nikla (8). Mnogi autori i ICDRG stoga preporučuju okluziju u trajanju od 48 sati, dok duža okluzija nije preporučena (8).

### **6.1.3 Očitavanje i interpretacija rezultata**

Nakon apliciranja alergena na kožu leđa pacijenta (nulti dan= D0) i ekspozicije alergena tijekom 2 dana pod okluzijom, skidaju se komore ET-a i slijedi očitavanje reakcija na pojedine alergene. Potrebna su najmanje dva očitavanja reakcija ET-a, a optimalno ih je učiniti drugog (D2), trećeg (D3) ili četvrtog (D4) i sedmog dana (D7) (8). Test se prvi puta očitava, D2, 15 do 60 minuta nakon skidanja radi povlačenja eritema nastalog uslijed efekta pritiska i lokalne vazodilatacije (27). Drugo očitovanje obvezno je D3 ili D4 i ključno je jer je tada moguće razlikovati iritativne od pravih alergijskih reakcija te identificirati alergijske reakcije koje su se javile nakon skidanja ET-a (3,7). Kasna očitovanja (oko D7) potrebna su zbog odgođenih reakcija nekih alergena, poput kortikosteroida, neomicina, formaldehida, PPD-a i nikla, gdje će 7 do 30% kontaktnih senzitivizacija biti propušteno ukoliko se reakcija ne očita na D7 (8,32).



Dobrom alternativom smatra se evaluacija na D3 ili D4 i oko D7, a prihvatljivo je D2 i D3 ili (poželjnije) D4 (8). Samo D2 očitovanje nije prihvatljivo (8).

Očitovanje reakcija testiranja temelji se na inspekciji i palpaciji kožnih promjena (eritem, infiltrat, papule, vezikule). Najčešće se koriste kriteriji od ICDRG-a (8). Rezultati se označavaju kao: (-) nema reakcije, (IR) iritativna reakcija koja uključuje različitu morfoloiju oštro ograničenu bez induracija, (+/-) sumnjiva reakcija minimalnog eritema, (+) slaba pozitivna reakcija s eritemom, malom induracijom i ponekim papulama, (++) jaka pozitivna reakcija s definiranim eritemom, infiltracijom, papulama i vezikulama, (+++) izrazito jaka pozitivna reakcija s intenzivnim eritemom, infiltracijom te spajanjem vezikula ili ulceracija (4,8). Pozitivna reakcija ET-a je ona koja zadovoljava 1+ reakciju (8).

Potencijalni razlozi za lažno negativno reakciju uključuju: nemogućnost izvođenja kasnog očitovanja, testiranje preniskom koncentracijom alergena, loše postavljanje epikutanog testa i trenutnu imunosupresiju (lokalni i sistemski kortikosteroidi, sunčevo zračenje, drugi imunosupresivni lijekovi) (7). Potencijalni razlozi za lažno pozitivnu reakciju uključuju: testiranje graničnim iritansima (metalne soli, formaldehid, epoksidna smola), testiranje iznad praga iritabilnosti, sindrom agitirane kože (engl. *angry back syndrome*) (7).

Obvezna je konačna interpretacija rezultata ovisno o relevantnosti reakcije testa u pojedinom slučaju i obzirom na anamnezu izloženosti pacijenta i klinički tijek bolesti (8). Relevantnost može biti prošla, sadašnja i nepoznata. Alergen s prošlom relevantnošću identificiran je epikutanim testiranjem i korelira s prijašnjim dermatitisom, npr. kod pacijenta s dermatitisom na rukama postoji pozitivna reakcija na neomicin i povijest dermatitisa kod korištenja tog antibiotika (7). U tom slučaju neomicin je važan u anamnezi, ali ne kod trenutnog dermatitisa jer pacijent nije trenutno izložen neomicinu. Sadašnju relevantnost kliničar i pacijent istražuju kroz epikutano testiranje. Potvrđuje se kada uklanjanjem alergena dolazi do povlačenja dermatitisa (7). Sadašnja relevantnost može biti definitivna, vjerojatna i moguća (33). Nepoznata relevantnost je kada pacijent reagira na alergen, ali nije pronađena trenutna ni prošla izloženost tom alergenu (7). Prava relevantnost zna se tek tjednima ili mjesecima kasnije. Ako uklanjanjem alergena iz okoliša dermatitis nestane, alergen je relevantan, međutim ako uklanjanjem alergena dermatitis perzistira, alergen nije relevantan (33).

Testiranje je potrebno odgoditi u pacijenata koji su nedavno bili izloženi sunčevom zračenju zbog veće vjerojatnosti lažno negativne reakcije (34). Sunčevo zračenje ili drugi izvor UV svjetla treba izbjegavati nekoliko tjedana prije testiranja (34). Lažno pozitivna reakcija može se

vidjeti u pacijenata s raširenim dermatitisom, a osim toga pacijent treba izbjegavati kortikosteroidne kreme i lokalne inhibitore kalcineurina na ispitivanoj regiji najmanje 1 tjedan prije testiranja (7,32). Uzimanje sustavnih kortikosteroida je relativna kontraindikacija i terapiju treba prekinuti ukoliko dnevna doza prelazi 20 mg ekvivalenta prednizona jer može suprimirati pozitivnu reakciju (32,35). Kod doza manjih od 20 mg testiranje se može raditi uzimajući u obzir lažno negativnu reakciju (32). Konsenzusom stručnjaka odlučeno je da supresija reakcije nije izgledna kod doza manjih od 10 mg prednizona (4). Pozitivna reakcija ET-a može se naći u pacijenata kod kojih ne postoji mogućnost prekidanja imunosupresivne terapije (36). Azatioprin ne utječe na rezultate ET-a (37). Ciklosporin može inhibirati slabije reakcije (32). Testiranje kod terapije mikofenolat mofetilom treba pokušati najnižom mogućom dozom, a kod metotreksata se preporučuje preskočiti tjednu dozu (38). Ukoliko bolesnici uzimaju biološku terapiju ili su na terapiji JAK inhibitorima, mogu učiniti epikutan test, no potrebno je na nalaz napisati da su testirani pod terapijom jer navedeni medikamenti mogu utjecati na pozitivitet u epikutanom testu (39). Terapija oralnim antihistaminicima može se nastaviti jer ne utječe na rezultate ET-a (40).

Ukoliko je pacijentica trudna, testiranje se odgađa do završetka trudnoće iako ne postoje snažni dokazi o štetnom učinku ET-a na plod ili da imunološke promjene u trudnoći mijenjaju točnost rezultata testa (7). Također, ne postoje dokazi o štetnom utjecaju ET-a na tijekom dojenja, ali se ET savjetuje započeti tek nakon prestanka dojenja (4).

#### **6.1.4 Nuspojave epikutanog testiranja**

Neželjene komplikacije ET-a možemo podijeliti u dvije velike skupine. Prvu skupinu čine nuspojave koje su česte i očekivane poput osjećaja svrbeža na mjestu testiranja i iritacije uzrokovane ljepljivom trakom, a u drugu skupinu ubrajaju se rijetke i ozbiljne komplikacije poput senzibilizacije tijekom ET-a, infekcija i anafilaksije (17).

Najčešći štetni učinak ET-a je nastanak iritacije zbog ljepljive trake koja se koristi za okluziju. Ova reakcija uvijek prolazi spontano (17).

Od subjektivnih smetnji pacijenti najčešće prijavljuju osjećaj svrbeža na mjestu primjene. To može biti posljedica pozitivne reakcije na alergen ili iritativne reakcije na ljepljivu traku (8). Svrbež je normalna pojava kod pozitivnih reakcija ET-a te pacijente treba upozoriti na njegovu pojavu. Prolazi spontano, a mogu se primijeniti lokalni kortikosteroidi tijekom nekoliko dana (17). Smetnje se najviše prijavljuju drugog i trećeg dana testiranja, a osim osjećaja svrbeža zabilježene su smetnje pri spavanju i potreba za lijekovima (41).

Senzibilizacija tijekom ET-a odnosi se na aktivnu senzibilizaciju prilikom nanošenja alergena za testiranje (17). Iznimno je rijetka komplikacija, koja se definira kao pozitivna reakcija koja nastaje dva ili više tjedana nakon inicijalno negativne reakcije (8,42). Najčešći alergeni koji mogu izazvati aktivnu senzibilizaciju su PPD, kloroacetamid i izotiazolinoni, a potvrđuje se ponovljenim ET-om (8,42)

Perzistentne reakcije ET-a rijetka su komplikacija koja se javlja tijekom prvog tjedna od aplikacije alergena i prisutne su dulje od 30 dana (17). O mehanizmu nastanka ne zna se puno, a najčešći alergeni koji dovode do perzistentnih reakcija su zlato (zlatni klorid i natrijev zlatni tiosulfat), metil metakrilat i tekstilne boje (17,43).

Na mjestu apliciranog testa moguća je pojava superinfekcija. Najčešće se radi o blagom obliku impetiga uzrokovanom zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*) (17). Infekcije uzrokovane herpes simplex virusima su moguće, ali malo vjerojatne (17).

Postinflamatorne lokalizirane hipo- i hiperpigmentacije mogu se nalaziti se na mjestu primjene ET-a (8). Obično su blage, prolaze spontano i češće se viđaju u osoba tamnije puti (17,42).

Sindrom „agitirane kože“ ( engl. *angry back syndrome*) je rijetko hiperekscitabilno stanje kože vjerojatno uzrokovano alergenima koji se ponašaju i kao iritansi, a bitno je razlikovati te pacijente od onih koji imaju brojne alergene pozitivne u ET-u (17). Tipična prezentacija se vidi prilikom skidanja komorica i prvog očitavanja ET u vidu difuznih pozitiviteta na mjestu svih ili gotovo svih komorica sa alergenima (karakteristično je da su pozitivne reakcije na alergene iz različitih skupina alergena) (17). Za razliku od osoba koji imaju multiple alergijske reakcije koje se nakon interpretacije pokažu relevantnim i povezanim, kod ovih pacijenata većina reakcija je klinički nerelevantna (17).

U pacijenata s teškim buloznim reakcijama na alergen u ET-u može doći do oštećenja dermoepidermalnog spoja i nastanka ožiljaka, no to se događa vrlo rijetko (17). Sekundarno ožiljkavanje moguće je kod pacijenata sa superinfekcijama i grebanjem mjesta testiranja (8).

Anafilaksija je izrazito rijetka komplikacija testiranja i obično se javi unutar 30 min od aplikacije alergena, a najčešće zabilježeni alergeni koji dovode do takve reakcije su amonijev persulfat koji se koristi prilikom izbjeljivanja kose, lateks, penicilin i formaldehid (17,44).

## 6.2 FOTOPATCH TEST

Fotoalergijski KD je reakcija preosjetljivosti tipa IV koja za senzibilizaciju i elicitaciju zahtijeva alergen izložen ultraljubičastom zračenju pri čemu dolazi do kemijske reakcije i nastanka fotoalergena (17). Primarna pretraga za otkrivanje fotodermatitisa je fotopatch test, koji pomaže u istraživanju i otkrivanju specifičnih alergena koji uzrokuju fotodermatitis kod osjetljivih osoba (45). Glavna indikacija za test je prisutnost kožnih promjena nepoznate etiologije na suncu izloženim dijelovima tijela (45). Test najčešće uključuje antigene poput krema za sunčanje, nesteroidnih protuupalnih lijekova, antimikrobnih lijekova i mirisa, te se po potrebi uključuju drugi antigeni koje prijavljuje pacijent (17,45).

Potrebna oprema uključuje standardni izvor UVA svjetla širokog spektra (320-400 nm), izvor UVB svjetla, Finn komore i dva seta alergena (17). Oba seta alergena apliciraju se na kožu leđa kao u standardnoj metodi (45). Nakon 48 sati skida se ljepljiva traka, prvo očitavanje reakcija se odvija 30 min nakon skidanja (preiradijacijski), a zatim se jedna strana pokrije i druga, nepokrivena, obasja UV zračenjem (17,45). Drugo očitavanje se radi odmah nakon obasjavanja, a treće očitavanje 48h nakon obasjavanja na nepokrivenoj strani i 96h nakon aplikacije alergena na pokrivenoj strani (17). Prema kriterijima ICDRG-a, ako samo ozračena strana pokazuje pozitivnu reakciju, označava se kao fotoalergijska reakcija (45). Ako obje strane pokažu pozitivnu reakciju s ozračenom stranom koja pokazuje pozitivnost veću od 1+, to se naziva kontaktnim dermatitisom s foto pogoršanjem. Ako obje strane pokažu jednaku reakciju nakon zračenja, radi se o kontaktnoj alergiji (45).

## 6.3 POLUOTVORENI EPIKUTANI TEST

Poluotvoreni epikutani test je modifikacija ET koja se koristi za ispitivanje alergenskih tvari s mogućim iritativnim djelovanjem (16). Preporuča se napraviti prije okluzivne tehnike kod testiranja kozmetičkih preparata koji sadrže otapala, emulgatore i druge tvari iritativnog potencijala poput maskare, lakova za nokte, boje za kosu, šampona, tekućih sapuna, deterdženata te kućanskih i industrijskih preparata poput boja, smola, ljepila, tinte, voskova, gumenih materijala, tekstila i slično (8,27).

Mala količina tvari (~15µl) aplicira se na kožu površine 1-2 cm<sup>2</sup> pomoću pamučnog štapića te se ostavi da se potpuno osuši (8). Provjeravaju se znakovi kontaktne urtikarije koji se mogu javiti 20 do 30 minuta nakon aplikacije tvari i zatim se pokriva propusnom ljepljivom trakom tijekom 2 dana (8). Očitavanje reakcije jednako je kao kod okluzivne tehnike i evaluacija slijedi nakon 48 do 96 sati (27). Lažno negativna reakcija može nastati ako nedovoljna količina alergena prodire u kožu, a u slučaju testiranja tekstila i gumenih materijala treba razlikovati mehaničku traumu od alergijskih reakcija (8).

#### 6.4 OTVORENI EPIKUTANI TEST

Otvoreni epikutani test je tehnika koja se koristi kod ispitivanja potencijalnih iritansa i senzibilizatora te kod procjene kontaktne urtikarije i KD-a uzrokovanog proteinima (4). Preporuča ga se raditi kao prvi korak kod ispitivanja tvari nepoznatog podrijetla (27). U slučaju KD-a nakon privremene kana tetovaže, preporuča se napraviti otvoreni ET da bi se izbjegle neželjene jake reakcije (8).

Izvodi se aplikacijom sumnjive tvari u čistom obliku ili otopljenom u vodi ili drugom otapalu (etanol, aceton, eter) na kožu volarne strane podlaktice bez pokrivanja ljepljivom trakom (4,27). Prvih 30 do 60 minuta treba redovito pratiti i procjenjivati mjesto primjene radi uočavanja znakova neposredne reakcije, uključujući kontaktnu urtikariju, a drugo očitovanje reakcije nastaviti nakon 3 do 4 dana (4,8). Negativna reakcija može biti znak nedostatne penetracije tvari u kožu i indikacija je za okluzivnu tehniku (8).

**Ponovljeni test otvorene aplikacije** (engl. *repeat open application test*, ROAT) koristi se za potvrdu ili odbacivanje prisutnosti KAD-a na alergen pozitivne ili sumnjive reakcije u ET-a i koristan je u identifikaciji klinički relevantnog alergena (7,16). ROAT su dizajnirali Hannuksela i Salo (8). Radi se o ekspozicijskom testu koji imitira stvarnu situaciju u kojoj se alergen primjenjuje u koncentracijama doziranim za korištenje (7,8). Najčešće se ispituju kozmetički preparati i proizvodi za osobnu njegu te lokalni lijekovi (4,27).

Ispitivane tvari primjenjuju se na kožu površine 3x3 do 5x5 cm, najčešće antekubitalne ili skapularne regije te nadlaktice, dva puta dnevno tijekom 2 tjedna (7). Pozitivna reakcija javlja se u obliku eritema i folikularnih papula (7). Negativna reakcija i nakon 1 do 2 tjedna ne isključuje postojanje kontaktne alergije te je u nekim visoko suspektnim slučajevima potrebno produljiti trajanje testa na 3 do 4 tjedna kako ne bi propustili kasne reakcije (8).

Prema istraživanju Khambra i sur. (46), koeficijent korelacije između ET-a i ROAT-a iznosio je 0.84 što ukazuje na značajnu korelaciju. Prema tome, ROAT služi kao pomoćni test uz ET i može poslužiti u dijagnostici KAD-a, ali samo u slučajevima kada ET nije moguće izvesti (nedostupnost kompleta za testiranje, nedostatna stručnost za očitavanje ET, nesuradljivost pacijenta ili dvojbene reakcije u ET) ili ukoliko je ET negativan, a postoji značajan anamnestički podatak o mogućoj relevantnosti lokalnog preparata (46).

## 6.5 ATOPIJSKI PATCH TEST

Poznato je da pacijenti s atopijskim dermatitisom (AD) nemaju predispoziciju za nastanak KAD-a, ali novija istraživanja pokazala su veću prevalenciju kontaktne preosjetljivosti u pacijenata s AD-om u usporedbi s pacijentima bez AD-a (7).

Atopijski patch test (APT) je ET koji sadrži alergene tipa I za koje je poznato da izazivaju reakcije preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima (47,48). Koristi se kod pacijenata s AD-om čije se kožne promjene pogoršavaju inhalacijskim i nutritivnim alergenima. Najčešće ispitivani alergeni su ekstrakt grinje kućne prašine, pelud trave i breze, mačja dlaka, kravljje mlijeko, kokošja jaja, pšenica i soja (48).

Alergeni se apliciraju na netaknutu kožu leđa u okluzivne komore tijekom 48 sati i evaluiraju nakon 48 i 72 sata od aplikacije (7,48). Mehanizam APT-a nije potpuno isti kao u kožnim *prick* testovima ili konvencionalnom ET-u jer je reakcija ovisna o IgE protutijelima, ali posredovana stanicama (7). Ekcematozne kožne promjene u APT-u posljedica su aktivacije specifičnih T limfocita povezanih s IgE protutijelima. IgE okruži alergen i veže se na IgE receptor antigen-prezentirajućih stanica olakšavajući prezentaciju alergena T limfocitima (7).

Pozitivan APT u pacijenata s AD-om ukazuje na preosjetljivost na hranu i inhalacijske alergene kao mogući uzrok kožnih promjena (7). Ingestija hrane u pacijenata s AD-om može uzrokovati egzacerbaciju kožnih promjena te se smatra oblikom sistemskog KD (7). Kožni *prick* testovi odražavaju IgE posredovanu ranu reakciju na nutritivne alergene dok APT odražava kliničke reakcije odgođene faze (7,49).

## 6.6 OSTALI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

**Dimetilgloksim test** brzo je i jednostavno rješenje u otkrivanju prisutnosti nikla i kobalta u metalnim objektima. Pozitivna reakcija upućuje na prisutnost nikla ili kobalta u dostatnoj koncentraciji da izazove KD (50). Koristi se u probiru senzibiliziranih pacijenata (16) .

**Histološka analiza** kožnog bioptata indicirana je u nejasnim slučajevima koji se prezentiraju atipičnim simptomima ili kliničkim tijekom (51). U ranim faza KAD-a pronalazimo spongiozu u donjim dijelovima epidermisa kožnih promjena (24). U kasnijim fazama nalazimo spongiotične vezikule na više razina u epidermisu, često s eozinofilnom egzocitozom i infiltracijom limfocita, Langerhansovih stanica i makrofaga oko površinskih žila gornjeg dermisa (24). Kronične kožne promjene pokazuju značajno manju spongiozu s naglašenijom epidermalnom hiperplazijom, ljuskama i slabom papilarnom dermalnom fibrozom, a hipergranuloza je česti nalaz u kožnih promjena koje se grebu (24). Histološka slika KAD-a slična je histološkoj slici drugih čestih upalnih bolesti kože sa spongiozom kao što su atopijski dermatitis, numularni dermatitis, iritativni KD, dishidrotični dermatitis i sl. Također pomaže isključiti neka stanja poput dermatomikoze, psorijaze i kožnog limfoma (19).

**Test limfocitne transformacije (LTT)** je *in vitro* test u kojem se limfociti periferne krvi pacijenta stavljaju u inkubaciju s različitim antigenima i timidinom na 7 dana, a pacijent je senzibiliziran ukoliko dođe do proliferacije specifičnih T limfocita (7). Koristi se samo u znanstvenim i visoko specijaliziranim kliničkim istraživanjima zbog zahtjevnog izvođenja i slabo standardiziranih metoda (51). Može se primijeniti u nesuradljivih pacijenata te u onih s generaliziranim dermatitisom kada ET nije moguće napraviti (7). U iznimnim slučajevima koji uključuju vrlo jake reakcije ET-a na PPD, LTT može spriječiti nastanak reakcije unakrsne preosjetljivosti u daljnjem testiranju (51).

Pregled uzorka kože nakon aplikacije **kalijevog hidroksid i gljivične kulture** korisne su za isključivanje gljivičnih kožnih infekcija (tinea) kada su zahvaćeni dlanovi i stopala (16).

## 7 LIJEČENJE KONTAKTNOG ALERGIJSKOG DERMATITISA

Liječenje KAD-a uključuje edukaciju pacijenta o uzroku kontaktne alergije, izbjegavanje potencijalnih okidača bolesti, prevenciju te adekvatno liječenje prema kliničkoj slici pomoću lokalnih i sistemskih lijekova te fototerapije.

### 7.1 EDUKACIJA PACIJENTA

Prvi korak u liječenju KAD-a je otkrivanje alergena dijagnostičkim testovima, a nakon tog slijedi edukacija pacijenta o izbjegavanju istog te popravak kožne barijere (10). Edukacija je izrazito bitan i složen proces jer samo izbjegavanjem štetnog alergena možemo spriječiti nastanak recidiva (33). Uz rezultate dijagnostičkih testova, pacijent mora dobiti usmena i pismena objašnjenja o prirodi kontaktnih alergena i prisutnosti uzročnika u svakodnevnim proizvodima (52). Pismena objašnjenja moraju sadržavati naziv alergena, sinonime, tipičnu upotrebu i načine kako alergene izbjeći, a grupiranje alergena može olakšati pacijentu shvaćanje što su i gdje se mogu nalaziti (17,52). Također treba objasniti kako jedan alergen može imati više od jedne funkcije, npr. formaldehid se može koristiti kao konzervans, u proizvodnji sintetičke gume, tekstila i zubne plastike. Pacijenti alergični na formaldehid moraju izbjegavati i konzervanse koji otpuštaju formaldehid koji se nalaze u šamponima, sredstvima za pranje tijela i losionima (17). Proizvodi označeni kao „bez mirisa“, „dermatološki testirano“ i „za osjetljivu kožu“ nisu uvijek stvarno bez mirisa što predstavlja veliki problem budući da se mirisi nalaze među najčešćim alergenima (53).

Iznimno je važno upute objasniti tako da ih pacijent razumije, zapamti i zna primijeniti. Treba obratiti pozornost na razinu obrazovanja pacijenta jer se pokazalo da pacijenti s nižim stupnjem obrazovanja teže razumijevaju pisane upute i imaju veće poteškoće pri liječenju kroničnih bolesti (54,55). Upute moraju biti napisane na razini čitanja šestog razreda osnovne škole ili niže (55). Pacijentima treba objasniti da čuvaju dobivene materijale i povremeno ih pregledavaju. Prema istraživanju Jamila i sur., unatoč tome što se 79% pacijenata sjeća pozitivne reakcije testiranja, samo 17% pacijenata znalo je točno imenovati alergen nakon 10 godina (56).

Danas su dostupni brojni izvori informacija koji mogu pomoći kliničaru i pacijentu, poput priručnika (*allergEAZE*, *Dormer*), web stranica (engl. *European Society of Contact Dermatitis*, *Dermatitis Academy*) te baza podataka alergena (*SkinSAFE*) (33). Web stranica



Američkog društva za kontaktni dermatitis (engl. *The American Contact Dermatitis Society*, ACDS) nudi brojne materijale za češće alergene. Program upravljanja kontaktim alergenima (engl. *Contact Allergen Management Program*, C.A.M.P), također za članove ACDS-a, baza je podataka koja pruža popis pacijentu sigurnih proizvoda za korištenje nakon što su pacijentovi alergeni uneseni u sustav (33,52). C.A.M.P sadrži preko 5000 proizvoda, a sastojci svakog proizvoda ručno se unose u podatkovnu bazu te se ažuriraju svakih 12 do 18 mjeseci (17). Proizvodi su podijeljeni po kategorijama, poput krema protiv starenja, boje za kosu, hidratantne kreme, šamponi, sapuni, kreme za sunčanje i lijekovi na recept, što pacijentu omogućava lakše snalaženje (17).

Ako nije moguće izbjeći kontakt s alergenom u neposrednoj okolini pacijenta, potrebno je korištenje zaštitnih mjera za sprječavanje daljnjeg kontakta. Mjere uključuju nošenje osobne zaštitne opreme (zaštitna odjeća, rukavice), mjere predostrožnosti na radnom mjestu (modifikacija radnih procesa, izbjegavanje vlažnih uvjeta) te korištenje zaštitnih krema, a mjere moraju biti prilagođene individualnoj situaciji (51). Odabir odgovarajućih zaštitnih rukavica ovisit će o prirodi kontaktnog alergena. Metil metakrilat probija lateks rukavice nakon 1 min, nitrilne nakon 5 min, butilne nakon 15 min, a troslojne polivinilpirolidon (PVP) rukavice daju bolju zaštitu (20 minuta) iako nijedne nisu potpuno nepropusne za alergen (57). Međutim, trebalo bi izbjegavati dugotrajno nošenje nepropusnih zaštitnih rukavica zbog učinka okluzije i mogućnosti nastanka iritativnog KD-a (58). Okluzija dovodi do hiperhidracije rožnatog sloja epidermisa i oštećenja propusnosti kožne barijere, a hiperhidracija se uočava već nakon 20 min nošenja nepropusnih rukavica (58). Zaštitne rukavice (gumene ili polivinilkloridne s pamučnom podstavom) preporučuju se koristiti i prilikom obavljanja kućanskih poslova (4). Osobna zaštitna oprema nije uvijek dovoljna ako je pacijent izložen djelovanju alergena iz zraka. Ponekad je potrebno tražiti premještanje na drugo radno mjesto, a promjena zanimanja uglavnom je posljednje rješenje. Promjena zanimanja je potreban kada se teški oblik KD dijagnosticira u ranoj fazi obrazovanja, npr. frizeri (4).

Istraživanje Jensena i sur. (60) pokazalo je da pacijenti sa sistemskim KD-om na nikal reagiraju ovisno o dozi progutanog nikla, pa tako najosjetljiviji pacijenti reagiraju i na normalnu količinu nikla u hrani i vodi (0.22-0.35mg). Prema tome, dijeta s niskim udjelom nikla mogla bi poboljšati stanje pacijenata s sistemskim KD koji u ET imaju relevantnu pozitivnu reakciju na nikal (najmanje pozitiviteta 2+) (51).

## **7.2 LOKALNA TERAPIJA**

Uz izbjegavanje alergena, većina pacijenata ipak treba još neki oblik lokalnog liječenja kako bi se popravila oštećena kožna barijera. Prvu liniju liječenja čine zaštitne i hidratantne kreme a prati ih lokalna protuupalna terapija (16). Hladni oblozi s fiziološkom otopinom pomažu kod akutnog vezikularnog dermatitisa (otrovni bršljan) (61).

### **7.2.1 Hidratantne i zaštitne kreme**

Upotreba prikladnih zaštitnih krema može pomoći u obnovi kožne barijere (51). Baza u kojoj se aktivna tvar primjenjuje mora odgovarati težini dermatitisa i ne sadržavati alergene relevantne za pacijenta (51). U akutnom dermatitisu kožne promjene su općenito vlažne i potrebno ih je liječiti hidrofilnim pripravkom (gel, losion, krema), dok u kroničnom dermatitisu kožne promjene su suhe i zahtijevaju liječenje uljnom bazom s malo ili bez vode (masti) (51). Zaštitne kreme primjenjuju se direktno na kožu, stvaraju zaštitni sloj sprječavajući prodiranje štetnih tvari i štite od isušivanja povećavajući hidrataciju kože (16). Postoje u obliku pasta, masti i sprejeva (62).

Hidratantna sredstva sadrže ovlaživače i omekšivače koji pomažu u obnovi kožne barijere. Ovlaživači (glicerol, sorbitol, urea, pantenol, itd.) su tvari koje privlače vodu i hidriraju rožnati sloj kože. Omekšivači (emolijensi) (vazelin, lanolin, mineralna ulja, silikon, itd.) su lipidne tvari koje zaglađuju suhu i ljuskavu kožu, ublažuju osjećaj svrbeža i stvaraju lipidni sloj na koži koji sprječava gubitak vode (63). Korištenje hidratantnih krema samostalno ili u kombinaciji s zaštitnim kremama ima protektivni učinak u prevenciji profesionalnog KD (64). Europsko društvo za kontaktni dermatitis (*European Society of Contact Dermatitis -ESCD*) donijelo je smjernice u kojem se preporuča korištenje hidratantnih krema u prevenciji i liječenju profesionalnog KD (65).

### **7.2.2 Lokalni kortikosteroidi**

Lokalni kortikosteroidi čine glavni oslonac simptomatskog liječenja KAD-a. Imaju protuupalno, imunosupresivno i antiproliferativno djelovanje (66). Klasifikacija na temelju potentnosti dijeli lokalne kortikosteroide u 7 razreda gdje prvi razred čine superpotentni kortikosteroidi, a sedmi razred kortikosteroidi lijekovi niske potentnosti (66). Kod dermatoza

koje reagiraju na steroide, upotreba kortikosteroida niske do srednje potentnosti dovoljna je za poticanje brze remisije. Kod poremećaja koji slabije reagiraju, kortikosteroidi s većom potencijom mogu se koristiti sa ili bez okluzije kako bi se postigao optimalan klinički odgovor (66). Kod poremećaja s jako slabim odgovorom, često je potrebna primjena superpotentnih ili iznimno rijetko i intralezionarna primjena kortikosteroida (66).

Odabir prikladnog kortikosteroida s odgovarajućom djelotvornošću treba napraviti na temelju lokalizacije kožnih promjena, težine i akutnosti dermatitisa, veličini površine zahvaćenog dijela tijela i dobi pacijenta imajući pritom na umu terapijski indeks (51,66). Standardizirana jedinica za mjerenje količine lokalnih kortikosteroida u obliku masti za pokrivanje određenog anatomskeg dijela tijela je pravilo vrška prsta engl. *finger tip unit* (FTU), a mjeri se količinom masti istisnutom iz tube od distalnog nabora prsta do vrška palmarne strane kažiprsta (66). Jedna FTU je približno jednako 0.49g u muškaraca i 0.43g masti u žena što može pokriti 2% površine tijela (66,67). Za većinu pripravaka preporučuje se primjena jednom ili dva puta dnevno (češća primjena ne daje bolje rezultate) do tri tjedna za kortikosteroide super visoke potencije ili do 12 tjedana za kortikosteroide visoke ili srednje potentnosti (67). Ne postoji određeno vremensko ograničenje za lokalnu primjenu kortikosteroida niske potencije (67).

U akutnom KAD-u s lokaliziranim kožnim promjenama koriste se kortikosteroidi srednje ili visoke potentnosti, npr. triamcinolon 0.1% ili klobetazol 0.05% (68). Na dijelovima tijela prekrivenim tanjom kožom (kapci, lice, anogenitalna regija, fleksuralne površine) koriste se niskopotentni steroidi radi manjeg rizika atrofije kože (68). Kod indicirane dugotrajne terapije preferiraju se lokalni kortikosteroidi s malim rizikom od atrofije (npr. mometazon furoat, metilprednizolon aceponat, hidrokortizon butirat) (51).

Prilikom odlučivanja o vrsti i trajanju liječenja treba misliti na lokalne nuspojave. Lokalni kortikosteroidi mogu uzrokovati blago i kratkotrajno peckanje prilikom primjene (69). Najčešće komplikacije na mjestu primjene su atrofija, strije, promjene pigmentacije kože, akne i hipertrichoza (69). S pojavom novijih lokalnih kortikosteroida porastao je i broj kontaktnih alergija te prevalencija kontakne alergije na kortikosteroide iznosi između 0.2% i 6% (66). Uzročni faktor može biti bilo koja komponenta formulacije, bilo pomoćna tvar ili sama molekula kortikosteroida (66).

U dugotrajnom liječenju preporuča se nastaviti intermitentnu terapiju lokalnim kortikosteroidima tijekom nekoliko mjeseci s ciljem sprječavanja recidiva (70). Postoji otvoreno prospektivno randomizirano ispitivanje koje pokazuje dugotrajnu intermitentnu

primjenu mometazon furoata kod kroničnog dermatitisa ruku (71). Kombinacija hidratantnih krema i krema za obnavljanje kožne barijere s lokalnim kortikosteroidima može značajno produljiti interval remisije bolesti (70).

### **7.2.3 Lokalni inhibitori kalcineurina**

Lokalni inhibitori kalcineurina su nesteroidni, protuupalni i imunosupresivni lijekovi koji inhibicijom enzima kalcineurina smanjuju proliferaciju T limfocita čime zaustavljaju patofiziološki proces nastanka odgođene reakcije preosjetljivosti (10,72). Manje su učinkoviti od lokalnih steroida, ali i dalje učinkovita opcija u liječenju KAD-a, osobito kod dugotrajne primjene i primjene na osjetljivijim dijelovima tijela (kapci, lice, intertriginozna područja) zbog manjeg rizika atrofije kože (51,73).

Takrolimus je dostupan u obliku masti, oralnih kapsula i kao intravenska injekcija (74). Sistemski se primjenjuje u prevenciji odbacivanja transplahiranih organa (bubreg, srce, pluća), a lokalna primjena je odobrena u liječenju atopijskog dermatitisa (74). Kontraindikacije za primjenu topikalnog takrolimusa su djeca mlađa od 2 godine (iako se prema potrebi engl. „*off label*“ primjenjuju u djece mlađe i od godinu dana), akutna bakterijska infekcija na mjestu primjene i primjena na malignu i premalignu tumorsku leziju (74).

Pokazalo se da takrolimus 0,03 i 0,1% masti i pimekrolimus 1% krema inhibiraju aktivaciju T limfocita i dendritičkih stanica i tako djeluju na sprječavanje nastanka KAD-a (24). Istraživanje Bhardwaja i sur. (75) pokazalo je podjednaku učinkovitost lokalnih inhibitora kalcineurina (pimekrolimus 1 % krema, takrolimus 0,1 % masti) i kortikosteroida (klobetazol propionat 0,05 % masti, triamcinolon acetonid 0,1 % masti) u suzbijanju eksperimentalno izazvanog KAD-a na nikal.

### **7.2.4 Lokalni antibakterijski lijekovi**

Lokalni antibakterijski lijekovi se koriste u liječenju manjih površinskih nekomplikiranih kožnih infekcija (76). Primjenjuju se u liječenju sekundarnih bakterijskih infekcija kod kožnih poremećaja poput dermatitisa (77). Zlatni stafilokok i streptokoki grupe A su najčešći uzročnici primarnih i sekundarnih infekcija na koži (77). Lijekovi se dijele u dvije velike skupine, antibiotici i antiseptici. Antiseptici su dezinficijensi koji se mogu koristiti na netaknutoj koži i

nekim otvorenim ranama kako bi se ubili ili inhibirali mikroorganizmi, imaju višestruke mehanizme djelovanja te širok spektar antimikrobnog djelovanja. Antibiotici su prirodni (proizvedeni od mikroorganizama) ili sintetski spojevi koji u niskoj koncentraciji inhibiraju rast mikroba ili ih ubijaju, obično imaju jednu specifičnu staničnu metu i užu spektar aktivnosti (78). U liječenju kožnih infekcija najčešće se koriste mupirocin, gentamicin i trostruka kombinacija neomicina, bacitracina i polimiksina (77).

Jedan od ograničavajućih faktora korištenja lokalnih antibakterijskih lijekova je nastanak KAD-a (77). KAD na neomicin se javlja često i prevalencija iznosi približno 1% u općoj populaciji, češća je u pacijenata s hipostazičnim dermatitisom i ulkusima na nogama te bi zbog toga bilo potrebno pažljivo pratiti uzimanje neomicina od strane pacijenata (79).

### **7.3 FOTOTERAPIJA**

U terapijske svrhe u dermatologiji možemo koristiti UVA i UVB zračenje. Fototerapija označava samostalno korištenje UV zrakama, dok se u fotokemoterapiji uz UV zračenje primjenjuje još i vanjski fotosenzibilizator (80). Terapijski najučinkovitija, uz najmanji eritematogeni i karcinogeni učinak, je uskospektralna UVB terapija valne duljine 311 nm (80). UVA zračenje koristi se uz fotosenzibilizator u fotokemoterapiji (PUVA) (80). Ograničavajući faktor primjene UV zračenja su opekline kože koje su osobito izražene u osoba svijetlih fototipova (80).

Terapija uskim spektrom UVB i UVA zrakama učinkovita je u liječenju nekoliko upalnih dermatoza uključujući atopijski dermatitis, psorijazu, KD, posebice na šakama i stopalima te drugih stanja poput ranog stadija mycosis fungoides, vitiliga i lichen planusa (24,80). Fototerapija je korisna u pacijenata kod kojih se KAD ne može kontrolirati lokalnim kortikosteroidima, osobito kod kroničnog KD na rukama (51). Tim pacijentima se preporučuje liječenje psoralen + UVA (PUVA) ili uskospektralna UVB terapija (51). Fototerapija ima ograničenu primjenu zbog potrebe za čestim posjetima liječniku (PUVA terapija 3 puta tjedno, maksimalno 3 mjeseca; uskospektralna UVB 4-5 puta tjedno do 10 tjedana) (81). Kontraindikacije za fototerapiju uključuju fotosenzitivnost, fotoinducirani KD, fotosenzitivne autoimune poremećaje, korištenje fotoosjetljivih lijekova i povijest melanomskih i nemelanomskih tumora kože (24).

## 7.4 SUSTAVNA TERAPIJA

Sustavno liječenje indicirano je u slučajevima kada lokalno liječenje nije učinkovito. U sustavnu terapiju KAD-a uključeno je sustavno imunosupresivno liječenje oralnim kortikosteroidima, oralnim retinoidima te oralnim imunomodulatorima koji djeluje protuupalno, a najnovija opcija koja se još istražuje je upotreba biološke terapije.

### 7.4.1 Sustavni kortikosteroidi

Sustavni kortikosteroidi imaju protuupalno, antiproliferativno i imunosupresivno djelovanje (82). Primjenjuju se kao oralne formulacije i intramuskularne injekcije (82). U dermatologiji se najčešće prepisuje prednizon za liječenje upalnih kožnih poremećaja (82).

Pacijenti s teškim, kroničnim i raširenim (>20% površine tijela) oblikom KAD-a ili teškim dermatitisom ruku koji ne reagira na lokalni kortikosteroid mogu zahtijevati kratkotrajnu sustavnu terapiju kortikosteroidima (68). Sustavni kortikosteroidi su indicirani kod akutno nastalog diseminiranog KAD-a (10). Preporuka je započeti liječenje oralnom primjenom prednizona u dozi 0.5 do 1 mg/kg tjelesne težine tijekom prvih 5 do 7 dana (68). Nakon što se kožne promjene smire, doza se može smanjiti za 50% sljedećih 5 do 7 dana i nastaviti smanjivati do kraja trećeg tjedna (10,68). Brzina smanjenja doze steroida ovisi o čimbenicima kao što su težina i trajanje KAD-a i mogućnosti učinkovitog izbjegavanja alergena (68).

Liječenje sustavnim kortikosteroidima kraće od 3 tjedna obično rezultira povratnim (*rebound*) dermatitisom, jer se radi o stanično posredovanoj reakciji odgođenog tipa (10). To se najčešće viđa kod teškog KAD-a uzrokovanim otrovnim bršljanom kada brzi prekid uzimanja oralnog prednizona uzrokuje *rebound* učinak (68). Ne postoje dokazi koji podupiru dugotrajnu terapiju sistemskim kortikosteroidima u KAD-u i trebalo bi ju ograničiti zbog štetnih učinaka (24,68).

Najčešće nuspojave kratkotrajne sistemske kortikosteroidne terapije su povećanje apetita, dobitak na težini, povišenje postprandijalne glukoze u krvi i poremećaji spavanja. Većina pacijenata na dugotrajnoj terapiji razvije neke komplikacije, a glavni problemi su infekcije (bakterijske, virusne i gljivične) nastale zbog imunosupresije, hipertenzija, dijabetes tip II, osteoporoza, avaskularna nekroza, glaukom i katarakta (82,83).

#### 7.4.2 Sustavni retinoidi

Retinoidi su skupina lijekova koji su derivati vitamina A. Koriste se u liječenju raznih upalnih dermatozâ, karcinoma kože i starenja kože (84). Svoj učinak ostvaruju vezanjem i aktivacijom receptora retinoične kiseline (RAR) i retinoidnog X receptora (RXR) preko kojih reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu, a također imaju ulogu u imunološkoj modulaciji, djeluju protuupalno i aktiviraju tumor supresorske gene (84).

**Alitretonin** je prvi oralni retinoid odobren u Europskoj uniji za liječenje KD-a na rukama (85). Prema istraživanju Blair i sur. (85), propisana dnevna doza od 10-30 mg alitretonina u trajanju od 24 tjedna dovela je do skorog ili potpunog povlačenja simptoma u 57% pacijenta kod kojih je prethodna terapija lokalnim kortikosteroidima bila neučinkovita. Iako se liječenje alitretoninom dobro podnosi, uočeni su štetni učinci ovisni o dozi. To uključuje glavobolju, hiperlipidemiju i promijenjenu funkciju štitnjače (86).

**Acitretin** je oralni retinoid koji nije odobren u liječenju KD-a, međutim pokazuje dobre rezultate u liječenju kroničnog hiperkeratotičnog dermatitisa ruku (87). Retrospektivna studija od Politiek i sur. (88) o liječenju kroničnog dermatitisa na rukama acitretinom i alitretoninom pokazao je da, iako je acitretin bio učinkovit, bio je povezan s većom incidencijom nuspojava nego alitretonin (43,1% nasuprot 29,5%).

Oba lijeka imaju teratogeni potencijal i ne treba ih davati ženama koje žele zanijeti (89). Kod liječenja alitretoninom potrebna je učinkovita kontracepcija bez prekidanja u trajanju mjesec dana prije početka uzimanja alitretonina, tijekom cijelog uzimanja i mjesec dana od završetka uzimanja alitretonina (89,90). Kod liječenja acitretinom, koji je jačeg teratogenog potencijala, potrebno je uzimanje kontracepcije najmanje mjesec dana prije početka uzimanja acitretina, tijekom uzimanja i najmanje 3 godine od završetka terapije (89,91).

#### 7.4.3 Sustavni imunomodulatori

U rijetkim slučajevima teškog, kroničnog, diseminiranog KAD-a koji ne odgovara na terapiju ili teškog dermatitisa ruku koji sprječava osobu da radi ili obavlja svakodnevne aktivnosti koriste sustavni imunomodulatorni lijekovi poput azatioprina (AZA), ciklosporina (CYS), metotreksata (MTX) i mikofenolat mofetila (MMF).

**Azatioprin** je sintetski analog purina, derivat 6-merkaptopurina, koji inhibira sintezu purina i ima imunosupresivno i protuupalno djelovanje (92). Imunosupresivni učinak postiže inhibicijom B i T limfocita, stanica odgovornih za nastanak kasne preosjetljivosti i kožnih promjena (92). U dermatologiji je AZA našao primjenu u liječenju autoimunih buloznih bolesti, generaliziranih ekcematoznih poremećaja i fotodermatoza (93). Njegova uporaba u liječenju KAD-a slabo je dokumentirana kod pacijenata s refraktornim kroničnim dermatitisom šaka i diseminiranim dermatitisom koji ne odgovara na terapiju kao poželjnim kandidatima za terapiju AZA-om (92). Zbog povoljnog terapijskog indeksa AZA u odnosu na druge konvencionalne imunosupresivne lijekove (MTX, 5-fluorouracil), koristi se kao lijek koji štedi uporabu kortikosteroida ili kao monoterapija (93). Pacijenti s dobrim odgovorom na AZA na kraju su uspjeli prekinuti ili smanjiti kortikosteroidnu terapiju na vrlo nisku (10 mg ili manje ekvivalenta prednizona) ili nisku dnevnu dozu (20 mg ili manje ekvivalenta prednizona) (93). Očekuje se odgođeni početak djelovanja AZA (8 do 12 tjedana), a većina pacijenata nastavlja liječenje bez kortikosteroidne terapije i nuspojava (16,93). U istraživanju Verma i sur. (92) pokazano je da AZA u dozi 100 mg dnevno sa ili bez mjesečne bolusne doze od 300 mg izaziva kliničku remisiju KD uzrokovan biljkom *Parthenium hysterophorus* u 11 od 12 pacijenata nakon šestomjesečne terapije. AZA prolazi kroz posteljicu i može se naći u niskim koncentracijama 24h nakon primjene, ali teratogenost nije utvrđena (93). Općenito se dobro podnosi, a od nuspojava najčešće se prijavljuju gastrointestinalni problemi (mučnina, povraćanje, proljev) što se može izbjeći korekcijom doze ili uzimanjem lijeka uz hranu (93).

**Ciklosporin** pripada skupini inhibitora kalcineurina koji svoje imunosupresivno djelovanje postiže inhibicijom kalcineurin fosforilaze selektivno smanjujući aktivaciju T limfocita (94). U dermatologiji se najčešće koristi u liječenju psorijaze i atopijskog dermatitisa, a primjenjuje se i kod pacijenata s kroničnim dermatitisom ruku koji ne odgovaraju na drugu terapiju (89). Najranija istraživanja Granlunda i sur. (95) o uporabi CYS u liječenju kroničnog dermatitisa šaka pokazala su da je oralni CYSu dozi 3mg/kg dnevno tijekom 6 tjedana gotovo jednako učinkovit kao lokalni kortikosteroid (betametazon-17,21-dipropionat). Upotreba za teške slučajeve KAD-a pokazala je mješovite rezultate uključujući nedostatnu učinkovitost i pogoršanje tijekom liječenja te uspješno liječenje u bolesnika s atopijskim dermatitisom s dermatitisom na šakama (16). Pacijente na terapiji CYS treba pažljivo nadzirati radi mogućih ozbiljnih nuspojava poput nefrotoksičnosti, povećanog rizika nastanka tumora (planocelularni karcinom, limfomi), povišenja krvnog tlaka i infekcija (89).



**Metotreksat** je sintetski analog folne kiseline s antiproliferatornim i antiinflamatornim djelovanjem i široko se primjenjuje u liječenju upalnih bolesti rezistentnih na terapiju kortikosteroidima (96). U liječenju kožnih bolesti odobren je samo kao terapija srednje teških i teških oblika psorijaze, ali službeno neodobrena uporaba niskih doza MTX-a pokazala je učinkovitost u liječenju i drugih upalnih dermatoza (97). MTX se koristi kao druga ili treća linija u liječenju kroničnog dermatitisa šaka, ali bez dovoljno dokaza o učinkovitosti (89). U istraživanju Handa i sur.(98) uspoređivan je učinak i sigurnost AZA-a i MTX-a u liječenju KD uzrokovanom *Parthenium hysterophorus* i rezultati su pokazali da su oba lijeka podjednako učinkovita i sigurna zamjena kortikosteroida, ali MTX postiže bržu kontrolu bolesti i jeftinija je alternativa nego AZA.

**Mikofenolat mofetil** imunosupresivno djelovanje ostvaruje inhibicijom enzima inozin monofosfat dehidrogenaze koji selektivno blokira sintezu purina u T i B limfocitima (99). Primarno se koristi u prevenciji odbacivanja organa, a terapijsko djelovanje pokazuje i u liječenju upalnih bolesti kože (99). U liječenju KAD-a MMF se koristi bez službenog odobrenja (99). Uobičajena doza korištenja za odraslu osobu iznosi 2-3g/dan (99). Dobro se podnosi u uobičajenim dozama. U usporedbi s AZA, MTX i CYS ima prednost u terapiji jer nije hepatonefrotoksičan (99). Najčešće nuspojave su gastrointestinalne (mučnina, proljev, povraćanje) i genitourinarne (urgencija i frekvencija mokrenja, dizurija, hematurija) (99).

#### **7.4.4 Sustavni antihistaminici**

Antihistaminici su lijekovi koji blokiranjem histaminskih receptora sprječavaju oslobađanje histamina i blokiraju njegove učinke (100). Obzirom da je osjećaj svrbeža koji se javlja uz kožne promjene u KAD-u veliki problem koji narušava kvalitetu života pacijenta, oralni antihistaminici (difenhidramin) često prepisuju, iako su većinom neučinkoviti, kao simptomatska terapija za ublažavanje svrbeža (101). Novija istraživanja dovela su do spoznaje o nehistaminskom mehanizmu nastanka svrbeža u KAD-u što je veliki korak naprijed za nove mogućnosti liječenja svrbeža (101).

#### **7.4.5 Biološka terapija**

Nova biološka terapija indicirana za liječenje nekih ekcematoznih i imunoloških upalnih kožnih bolesti otvorila je niz novih mogućnosti u liječenju slučajeva KAD-a koji ne odgovaraju

na druge vrste liječenja. Monoklonalna protutijela koja inhibiraju TNF-  $\alpha$ , IL-12, IL-17, IL-23 i IL-4 i IgE ciljaju specifične medijatore ili puteve upale i imaju obećavajuće terapijsko djelovanje u KAD-u (102). Podaci o inhibitorima TNF-  $\alpha$  ograničena su na izvješća slučajeva. **Infliximab** djeluje učinkovito na KD u pacijenata s atopijskim dermatitisom (102). **Etanercept** je pokazao skromni učinak na KD u akutnoj fazi, ali nema učinka u kroničnoj fazi (16). **Dupilumab** je inhibitor IL-4/IL-13 čime ometa Th2 put i uspješno se koristi u sistemskom KAD-u uzrokovanom niklom te KAD-u rezistentnom na ostalu terapiju (102). Nikal, Peruanski balzam, tekstilne boje, kolofonska smola i formaldehid izazivaju Th2 odgovor te zbog toga dobro reagiraju na liječenje dupilumabom (102). **Omalizumab** se veže na IgE i ometa njegovu interakciju s IgE receptorom, a uspješno liječenje pokazuje u pacijenata s KD na pšenicu (102). **Secukinumab** i **ustekinumab** nisu pokazali učinkovitost u liječenju KAD-a (102).

## 7.5 PREVENCIJA

Pojmovi primarne, sekundarne i tercijarne prevencije KD koriste se u dermatologiji koja se bavi profesionalnim kožnim bolestima (103). Primarna prevencija odnosi se na sprječavanje nastanka KD u zdravih osoba, sekundarna prevencija ima cilj rano prepoznavanje i rano liječenje KD kako bi se postiglo potpuno izlječenje reverzibilne bolesti, a tercijarna prevencija odnosi se na mjere očuvanja kvalitete života u pacijenata kada nije moguće suzbiti KD (103).

**Primarna prevencija** KAD usredotočuje se na sprječavanje nastanka kontaktne preosjetljivosti i na kontrolu izloženosti koja na kraju dovodi do preosjetljivosti na kontaktne alergene (104). Mjere primarne prevencije trebalo bi započeti što ranije, već u osnovnoj školi, kako bi se zahvatio veliki dio populacije (103). Uključuju upotrebu snažnih haptena u zatvorenim sustavima, zamjenu snažnih haptenskih kemikalija slabijim ili bez haptenskog potencijala, smanjenje sadržaja haptena u industrijskim proizvodima, uklanjanje haptena iz formulacija lokalnih lijekova i kozmetike, specifične mjere u radnom okruženju, korištenje zaštitne opreme (osobito rukavice), korištenje zaštitnih krema prije i tijekom rada, korištenje hidratantnih krema nakon rada, označavanje kozmetike i krajnjih proizvoda u industriji te medicinska edukacija potrošača i radnika putem postera, predavanja i tečajeva (104).

Mjere **sekundarna prevencije** primjenjuju se kod pojave prvih kliničkih znakova KAD-a i usredotočene su na ranu manifestaciju elicitacijske faze KD (104). Uključuju rano otkrivanje početnih kliničkih znakova KAD-a, pažljivo i detaljno uzimanje anamneze, dijagnostičke

postupke koji dovode do detekcije alergena i utvrđivanje njihove relevantnosti, korištenje zaštitne opreme i zaštitnih krema te edukaciju o izbjegavanju alergena (104).

**Tercijarna prevencija** odnosi se na sve mjere koje se koriste kada se stanje razvilo i dovodi do narušavanje kvalitete života. Mjere uključuje sve prethodno spomenuto uz izradu individualne strategije izbjegavanja daljnjeg kontakta s alergenom i nošenju zaštitne opreme, lokalno i/ili sistemsko liječenje KAD-a te psihosocijalni pristup rješavanju problema (104).

Bez obzira na određenu ciljnu skupinu i razinu prevencije, neka su pravila univerzalno prikladna za sve koji su u opasnosti od endogene ili egzogene izloženosti koja dovodi do nastanka KD. Pravila su sadržana u Programima zaštite kože (engl. *Skin protection programmes*) autora Agnera i Helda (105). Pacijente treba savjetovati o načinu pranja kože na mjestu kontakta s alergenom čime se može ukloniti većina štetne tvari ispiranjem. Ruke treba prati mlakom vodom s blagim deterdžentima bez mirisa, a pranje ruku sapunom zamijeniti alkoholnom dezinfekcijom ako ruke nisu vidljivo prljave (65,105). Korištenje zaštitnih rukavica prilikom kontakta s deterdžentima i šamponima, ali ne predugo zbog mogućeg oštećenja kožne barijere zbog iritativnog učinka (105). Moguće je zamijeniti materijale na radnom mjestu kako bi se izbjegao određeni alergen, npr. korištenje rukavica bez tiurama, mijenjanje biocida u industrijskim rashladnim uljima i korištenje sredstava za čišćenje bez izotiazolinona kod pacijenata kod kojih je identificirana kontaktna alergija na te alergene (4). Nošenje zaštitne opreme (maski, naočala, rukavica) na radnom mjestu i prilikom kućanskih poslova, može zaštititi od alergena koji se prenose zrakom (4). U pacijenata s KAD-om uzrokovanim niklom korisno je metalne zatvarače na trapericama, kopče na remenima i nakit premazati lakom za nokte (68).

## 8 ZAKLJUČAK

KAD je česta upalna dermatoza u dermatovenerološkoj ambulanti. Nastaje zbog opetovane izloženosti pacijenta alergenu koji se najčešće nalazi u osobnim proizvodima za njegu, kućnom ili radnom okruženju. Zbog sveprisutnosti alergena često nastaju poteškoće u identificiranju uzročnika. Dijagnostički postupak uključuje detaljno uzetu anamnezu o izloženosti, kvalitetan klinički pregled i dijagnostičke testove uz dobru interpretaciju rezultata. U liječenju najvažniju ulogu ima izbjegavanje štetnog alergena uz dobru edukaciju pacijenta te lokalno protuupalno liječenje i hidratantne kreme, dok sustavna terapija ostaje rezervirana za rezistentne slučajeve.

## 9 ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na usmjeravanju, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na neizmornoj ljubavi, strpljenju i pruženoj podršci tijekom cijelog studija.

## 10 LITERATURA

1. Litchman G, Nair PA, Atwater AR, Bhutta BS. Contact Dermatitis [Internet]. StatPearls 2022 [zadnje pristupljeno 02.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459230/>
2. Helm TN. Allergic Contact Dermatitis [Internet]. Medscape. 2020 [zadnje pristupljeno 04.05.2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1049216-overview>
3. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: An update. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):946–54.
4. Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Slack JA, Coulson IH, English JSC, i sur. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):317–29.
5. Rubins A, Romanova A, Septe M, Maddukuri S, Schwartz RA, Rubins S. Contact dermatitis: etiologies of the allergic and irritant type. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(4):181–4.
6. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2019;80(2):77–85.
7. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1029–40.
8. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, i sur. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195–221.
9. Lipozenčić J. Kontaktni dermatitisi. U: Basta-Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 275–85.
10. Soutor C, Hordinsky MK. *Clinical Dermatology.* New York etc.: McGraw-Hill Education; 2013.
11. Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, i sur. Contact allergy to preservatives: ESSCA results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):664–71.
12. Commission Regulation (EU) 2016/ 1198 of 22 July 2016 [Internet]. [zadnje pristupljeno 25.05.2022.]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1198&rid=1>

13. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis-skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713–20.
14. Dyall-Smith D. Allergic contact cheilitis [Internet]. *DermNet NZ.* 2010 [zadnje pristupljeno 21.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/allergic-contact-cheilitis>
15. Pongpairoj K, Ale I, Andersen KE, Bruze M, Diepgen TL, Elsner PU, i sur. Proposed ICDRG Classification of the Clinical Presentation of Contact Allergy. *Dermatitis.* 2016;27(5):248–58.
16. Kurić I, Ljubojević Hadžavdić S. Clinical presentation, diagnosis, diferential diagnosis and management of contact allergy. *CosmoDerma.* 2022;2:26.
17. Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis Patient management and education. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1043–54.
18. Oakley A, Post R. Allergic contact dermatitis [Internet]. *DermNet NZ.* 2016 [zadnje pristupljeno 21.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/allergic-contact-dermatitis>
19. Helm TN. Allergic Contact Dermatitis Clinical Presentation [Internet]. *Medscape.* 2020 [zadnje pristupljeno 21.04.2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1049216-clinical>
20. Lee EB, Lobl M, Ford A, Deleo V, Adler BL, Wysong A. What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(4).
21. Ofenloch RF, Diepgen TL, Popielnicki A, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, i sur. Severity and functional disability of patients with occupational contact dermatitis: validation of the German version of the Occupational Contact Dermatitis Disease Severity Index (ODDI). *Value Health.* 2014;17(7):A567.
22. Cobb C. Contact Dermatitis Complications [Internet]. *Healthline.* 2018 [zadnje pristupljeno 21.04.2022.]. Dostupno na: <https://www.healthline.com/health/contact-dermatitis-complications>
23. Kränke B, Schuster C. Contact dermatitis: relevant differential diagnoses, simulators, and variants. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(11):1073–88.

24. So JK, Hamstra A, Calame A, Hamann CR, Jacob SE. Another Great Imitator: Allergic Contact Dermatitis Differential Diagnosis, Clues to Diagnosis, Histopathology, and Treatment. *Curr Treat Options Allergy*. 2015;2:333–48.
25. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, i sur. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
26. Ramirez F, Chren MM, Botto N. A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):1000–4.
27. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):879–88.
28. Mann J, McFadden JP, White JML, White IR, Banerjee P. Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2014;70(5):276–81.
29. Hannuksela M. Sensitivity of Various Skin Sites in the Repeated Open Application Test. *Am J Contact Dermat*. 1991;2(2):102–4.
30. Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W. Extreme patch test reactivity to p-phenylenediamine but not to other allergens in children. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):220–6.
31. Kalimo K, Lammintausta K. 24 and 48 h allergen exposure in patch testing. Comparative study with 11 common contact allergens and NiCl<sub>2</sub>. *Contact Dermatitis*. 1984;10(1):25–9.
32. Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, i sur. S3 Guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs - Short version, Part 2. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(11):1187–207.
33. Atwater AR, Reeder M. Patch testing 101, part 2: after the patch test. *Cutis*. 2020;106(6):292–6.
34. Damian DL, Barnetson RS, Halliday GM. Effects of low-dose ultraviolet radiation on in vivo human cutaneous recall responses. *Australas J Dermatol*. 2001;42(3):161–7.
35. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, Bruze M, Isaksson M, Liden C, i sur. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis*. 2004;50(5):298–303.
36. Wee JS, White JML, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis*. 2010;62(3):165–9.
37. Verma KK, Bhari N, Sethuraman G. Azathioprine does not influence patch test reactivity in Parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2016;74(1):64–5.



38. Goldenberg A, Ehrlich A, Machler BC, Jacob SE. Patch Test Clinic Start-up: From Basics to Pearls. *Dermatitis*. 2020;31(5):287–96.
39. Flynn A, Malik M, McCarthy S, Shanahan F, Bourke J. The effect of immunosuppression on patch testing: A cross-sectional study in patients with inflammatory bowel disease. *Contact Dermatitis*. 2021;85(1):86–8.
40. Grob JJ, Castelain M, Richard MA, Pierre Bonniol J, Rie V, Raud BÉ, i sur. Antiinflammatory properties of cetirizine in a human contact dermatitis model. Clinical evaluation of patch tests is not hampered by antihistamines. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(3):194–7.
41. Kimyon RS, Hylwa SA, Neeley AB, Warshaw EM. Patch Testing: The Patient Experience. *Dermatitis*. 2021;32(5):333–8.
42. Coulson I. Patch tests [Internet]. *DermNet NZ*. 2021 [zadnje pristupljeno 02.05.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/patch-tests>
43. Sperber BR, Allee J, Elenitsas R, James WD. Papular dermatitis and a persistent patch test reaction to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis*. 2003;48(4):204–8.
44. Hoekstra M, van der Heide S, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA. Anaphylaxis and severe systemic reactions caused by skin contact with persulfates in hair-bleaching products. *Contact Dermatitis*. 2012;66(6):317–22.
45. Rai R, Thomas M. Photopatch and UV irradiated patch testing in photosensitive dermatitis. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(1):12–6.
46. Khambra A, Ramesh V, Kathuria S. Correlation of patch test with repeated open application test in patients with suspected hair-dye dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(6):733–6.
47. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):61–76.
48. Al-Ani A. Atopy patch test [Internet]. *DermNet NZ*. 2018 [zadnje pristupljeno 28.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/atopy-patch-test>
49. Lipozenčić J, Wolf R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):38–44.
50. Boguniewicz M, Fonacier L, Leung DYM. Atopic and Contact Dermatitis. U: *Clinical Immunology*. Elsevier; 2019. str. 611–24.
51. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Jung K, i sur. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics

- (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int.* 2014;23(4):126–38.
52. Burkemper NM. Contact Dermatitis, Patch Testing, and Allergen Avoidance. *Mo Med.* 2015;112(4):296–300.
  53. Scheinman P. Exposing covert fragrance chemicals. *Am J Contact Dermat.* 2001;12(4):225–8.
  54. Williams M v, Baker DW, Parker RM, Nurss JR. Relationship of Functional Health Literacy to Patients' Knowledge of Their Chronic Disease A Study of Patients With Hypertension and Diabetes. *Arch Intern Med.* 1998;158(2):166–72.
  55. Safer RS, Keenan J. Health Literacy: The Gap Between Physicians and Patients. *Am Fam Physician.* 2005;72(3):463–8.
  56. Jamil WN, Eriksson I, Lindberg M. How well is the outcome of patch testing remembered by the patients? A 10-year follow-up of testing with the Swedish baseline series at the Department of Dermatology in Örebro, Sweden. *Contact Dermatitis.* 2012;66(4):215–20.
  57. Darre E, Vedel P, Steen Jensen J. Skin protection against methylmethacrylate. *Acta Orthop Scand.* 1987;58(3):236–8.
  58. Wetzky U, Bock M, Wulfhorst B, John SM. Short- and long-term effects of single and repetitive glove occlusion on the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(8):595–602.
  59. Rose M, Baxter M, Brereton N, Baskaran C. Dietary exposure to metals and other elements in the 2006 UK Total Diet Study and some trends over the last 30 years. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2010 Oct;27(10):1380–404.
  60. Stab Jensen C, Menné T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2006;54(2):79–86.
  61. Helm TN. Allergic Contact Dermatitis Treatment & Management [Internet]. Medscape. 2020 [zadnje pristupljeno 30.04.2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1049216-treatment#d8>

62. Nicol M. Barrier cream [Internet]. DermNet NZ. 2017 [zadnje pristupljeno 29.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/barrier-cream>
63. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res.* 2017;15(3–4):75–87.
64. Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27(8):909–14.
65. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, i sur. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema - short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):77–84.
66. Mehta A, Nadkarni N, Patil S, Godse K, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(4):371–8.
67. Ference JD, Last AR. Choosing Topical Corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;79(2):135–40.
68. Usatine RP, Riojas M. Diagnosis and Management of Contact Dermatitis. *Am Fam Physician.* 2010;82(3):249–55.
69. Coondoo A, Phiske M, Shyam V, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416–25.
70. Derm A, Lodén M. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):602–6.
71. Veien NK, Ølholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol.* 1999;140(5):882–6.
72. Oakley A. Calcineurin inhibitor [Internet]. DermNet NZ. 2016 [zadnje pristupljeno 30.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/calcineurin-inhibitors>
73. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Utigam MB, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):832–6.
74. Ngan V, Keefe M. Tacrolimus [Internet]. DermNet NZ. 2021 [zadnje pristupljeno 03.05.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/tacrolimus>
75. Bhardwaj SS, Jaimes JP, Liu A, Warshaw EM. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Pilot Study Comparing Topical Immunomodulating Agents and

- Corticosteroids for Treatment of Experimentally Induced Nickel Contact Dermatitis. *Dermatitis*. 2007 Mar;18(1):26–31.
76. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2008;21(3):187–95.
77. Bandyopadhyay D. Topical antibacterials in dermatology. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):117–25.
78. Lipsky BA, Hoey C. Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1541–9.
79. Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(10):725–33.
80. Štulhofer Buzina D. Fizikalna terapija u dermatologiji. U: Basta-Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 44–7.
81. Jensen L, Stensgaard A, Andersen KE. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) soaks and UVB TL01 treatment for chronic hand dermatoses. *Dermatol Reports*. 2012;4(1):e3.
82. Oakley A. Systemic corticosteroid [Internet]. *DermNet Nz*. 2016 [zadnje pristupljeno 30.04.2022.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/systemic-steroids>
83. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289–94.
84. Bushue N, Wan YJY. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(13):1285–98.
85. Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. *Drugs*. 2016;76(13):1271–9.
86. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, i sur. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):808–17.
87. Song M, Lee HJ, Lee WK, Kim HS, Ko HC, Kim MB, i sur. Acitretin as a Therapeutic Option for Chronic Hand Eczema. *Ann Dermatol*. 2017;29(3):385–7.
88. Politiek K, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther*. 2016 Sep;29(5):364–71.
89. Silvestre Salvador JF, Mendaza FH, Hervella Garcés M, Palacios-Martínez D, Camacho RS, Senan Sanz R, i sur. Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hand Eczema. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(1):26–40.

90. Alitretinoin 10mg soft capsules [Internet]. Datapharm. 2022 [zadnje pristupljeno 25.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10465/smpc#gref>
91. Acitretin 10mg capsules [Internet]. Datapharm. 2020 [zadnje pristupljeno 25.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10248/smpc>
92. Srinivas CR. Parthenium dermatitis treated with azathioprine weekly pulse doses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(3):234.
93. Bardek I, Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Azathioprine in Dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2007;15(4):264–8.
94. Dehesa L, Abuchar A, Nuno-Gonzalez A, Vitiello M, Kerdel FA, Mbbs B. The Use of Cyclosporine in Dermatology. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(8):979–87.
95. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(1):54–8.
96. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1–18.
97. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, i sur. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):23–44.
98. Handa S, De D, Sarangal R. The comparative efficacy and safety of azathioprine vs methotrexate as steroid-sparing agent in the treatment of airborne-contact dermatitis due to Parthenium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(2):240–1.
99. Mydlarski PR. Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspective. *Skin Therapy Lett.* 2005;10(3):1–6.
100. Helm TN. Allergic Contact Dermatitis Medication [Internet]. Medscape. 2020 [zadnje pristupljeno 05.05.2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1049216-medication>
101. Lambert J. Itch in Allergic Contact Dermatitis. *Front Allergy.* 2021;2:702488.
102. Bhatia J, Sarin A, Wollina U, Lotti T, Navarini AA, Mueller SM, i sur. Review of biologics in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2020;83(3):179–81.
103. Seyfarth F, Schliemann S, Antonov D, Elsner P. Teaching Interventions in Contact Dermatitis [Internet]. Medscape. 2011 [zadnje pristupljeno 02.05.2022.]. Dostupno na: [https://www.medscape.com/viewarticle/737070\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/737070_2)

104. Lachapelle JM, Wigger-Alberti W, Boman A, Mellstrom GA, Wulfhorst B, Bock M, i sur. Prevention and Therapy. U: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (eds) Contact Dermatitis. Johansen J.D., Mahler V., Lepoittevin JP., Frosch P.J. (eds) Contact Dermatitis; 2021.
105. Tove A, Held E. Skin protection programmes. Contact Dermatitis. 2002;47(2):253–6.

## 11 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03. svibnja 1997. godine u Zagrebu. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja u OŠ Sesvetski Kraljevec, upisala sam Gimnaziju Sesvete koju sam završila s odličnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole bavila sam se rukometom, odbojkom i plesom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016.godine. U 2019. godini završila sam *The Summer School of Clinical Nutrition and Diet Therapy* u organizaciji EXPAND-a održanoj u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh na 4. godini studija u akademskoj godini 2019./2020. Tijekom studija bila sam članica CroMSIC-a (Međunarodne udruge studenata medicine u Hrvatskoj) i pohađala brojne radionice. Krajem 2021. i početkom 2022. godine radila sam kao student na cijeplnom punktu u Domu zdravlja Sesvete. Aktivno koristim engleski i njemački jezik, s trenutnim daljnjim obrazovanjem u Centru za jezike na Filozofskom fakultetu u Zagrebu.